Aus der Urologischen Klinik und -Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Brosig

DIE BEHANDLUNG DES PROSTATA ADENOMS MIT OESTROGENEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Andreas Lüdtke-Handjery
aus Berlin

1968

Aus der Urologischen Klinik und -Poliklinik der Freien
Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med. Wilhelm B r o s i g

D i e B e h a n d l u n g d e s
P r o s t a t a A d e n o m s
m i t O e s t r o g e n e n

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Andreas Lüdtke-Handjery
aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr.med. Wilhelm B r o s i g

Korreferent: Priv.Doz.Dr.med. Arne-Andreas K o l l w i t z

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 23.10.1968

Meinem Vater

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsübersicht

		Seite
A.	Das Krankheitsbild der sogenannten Prostatahypertrophie	1
	1. Definition des Prostataadenoms	
	2. Klinik	
	3. Therapieformen	
B.	Entstehungstheorien der "Prostatahypertrophie"	3
	1. Extrahormonale	
	2. Hormonale	
	a) "Oestrogene" Theorie	
	b) "Androgene" Theorie	
	c) Hetero-hormonale Theorie	
	d) Gonadotrope Theorie	
C.	Oestrogenbehandlung der "Prostatahypertrophie" als konservative Maßnahme	13
	1. Grundlagen und bisherige Ergebnisse bei Tier und Mensch	
	a) Wirkung auf die Prostata	
	b) Wirkung auf Blase und Blasenauslaß	
	2. Nebenwirkungen der Oestrogenbehandlung	
	3. Wahl des Oestrogens und Dosierung	
D.	Eigene Untersuchungen	26
	Resultate bei 36 nur mit Depot-Progynon behandelten Patienten	
E.	Diskussion	35
F.	Zusammenfassung	38
G.	Literaturverzeichnis	39

A. Das Krankheitsbild der sogenannten "Prostatahypertrophie"

Eine der wichtigsten urologischen Erkrankungen ist die sogenannte "Prostatahypertrophie". Diese Bezeichnung ist allerdings nicht richtig, da es sich um eine echte Geschwulstbildung, und zwar um ein Adenom handelt, das von den paraprostatischen und subcervikalen Drüsen ausgeht. Das Leiden tritt im höheren Mannesalter auf und beginnt als fibromuskuläres Knötchen entlang der prostatischen Harnröhre. In dieses wächst dann sekundär das Epithel der periurethralen Drüsen ein.

Abhängig von ihrem Entwicklungsgang haben die Adenome einen unterschiedlichen histologischen Aufbau: Sie sind zu 46 % vorwiegend glanduläre Wucherungen, zu 51 % vorwiegend fibromuskulär und zu nur fast 3 % rein fibromuskulär (REISCHAUER,(57)).

Die Prostata selbst wird bei diesem Wucherungsprozeß durch Druck atrophisch und stellt sich schließlich, zusammen mit dem Schließmuskel, nur noch als dünne Gewebsschicht dar, welche als "chirurgische Prostatakapsel" die Neubildung umgrenzt (BROSIG,(1o)).

Wir unterscheiden bei der sogenannten Prostatahypertrophie nach TANDLER u.ZUCKERKANDL (67) zwei Typen:

1. Die Entwicklung eines HOME'schen Mittellappens durch Wucherung der Trigonumgruppe (vorwiegend endovesikal wachsend),
2. die sogenannte Seitenlappenhypertrophie durch Wucherung der Colliculusgruppe (hauptsächlich subvesikal wachsend).

Wenngleich etwa 8o % aller im 6. Dezennium stehenden Männer von der Prostatahypertrophie betroffen werden

(BOSHAMER (7)), verursacht sie doch nur in etwa der Hälfte der Fälle Krankheitserscheinungen. Symptome sind: Miktionsstörungen, Dysurie, Pollakisurie, Restharnbildung, Haematurie, und so weiter.

Infolge der mechanischen Abflußbehinderung kann es zu einer Rückstauung des Harnes in die Nieren und dadurch zu einer Nierenschädigung kommen.

Die Therapie der Wahl ist die Operation, bei der zwei Möglichkeiten zur Verfügung stehen:

a) Die Prostatektomie (auf transvesikalem, retropubischem oder perinealem Weg) und
b) die transurethrale Elektroresektion.

Die konservative Behandlung ist nur bei noch nicht zu operierenden oder nicht mehr operablen Patienten indiziert.
Bei jüngeren Prostatikern im Stadium I besteht sie in der Vermeidung von hochprozentigem Alkohol und kalten Getränken, reizloser Diät und oraler Gabe von pflanzlichen Kombinationspräparaten wie Urgenin ^{R} und so weiter.
Beim älteren Prostatiker tritt die Behandlung mit Hormonen dazu.
Auf Grund der im nächsten Abschnitt näher ausgeführten Theorien über die hormonale Entstehung der "Prostatahypertrophie" werden sowohl Oestrogene als auch Androgene in der Therapie angewandt.

a) Oestrogenbehandlung: Sie geht zurück auf die Kastration, die im Tierexperiment durch John HUNTER 1786 (37) zuerst durchgeführt wurde. Später wurde sie von RAMM (53), WHITE (75) und SCHNITZIN (62) beim Menschen angewandt. Heute wird die Kastration nur noch beim Prostatacarcinom durchgeführt. Statt-

dessen werden jetzt weibliche Hormone zugeführt (ALKEN (1), BOSHAMER (6), REINHARD (55)).

b) Androgenbehandlung: Die Behandlung mit Hodenextrakten oder männlichem Geschlechtshormon führt im Stadium I und II der "Prostatahypertrophie" zu einer deutlichen symptomatischen Besserung (BROSIG (1o), CHWALLA (16), GOSTIMIROVIC (25), STAEHLER (64), UBELHÖR (7o), van CAPELLEN (72) und andere). In den letzten Jahren ist man jedoch zunehmend von dieser Therapie abgerückt, um nicht dadurch ein schlummerndes Prostatacarcinom zu aktivieren (BROSIG,(1o)).

B. Entstehungstheorien der "Prostatahypertrophie"

1. Extrahormonale Entstehungstheorie: Nach der heute vorherrschenden Auffassung ist die Adenombildung ein hormonales Problem.
   Andere Entstehungstheorien wie:
   Die arteriosklerotische (LAUNOIS (45), LOESCHKE (47)),
   die entzündliche (CIECHANOWSKI (19) und andere),
   die Gewächstheorie (VIRCHOW (73): Die Prostatahypertrophie ist eine echte Neubildung.),
   die funktionelle (SIMMONDS (61) und andere)
   sind verlassen worden.

2. Hormonale Entstehungstheorie:
   a) "Oestrogene"Theorie: Nach der Vorstellung von MOSKOWICZ (5o) und den Tierexperimenten von GEISSENDÖRFER (23) beruht die "Prostatahypertrophie" wahrscheinlich auf einer Verschiebung des Hormonquotienten nach der oestrogenen Seite hin. Normalerweise produziert der Mann sowohl

männliches als auch weibliches Geschlechtshormon. Da die männlichen Hormone bei weitem überwiegen, wird die Auswirkung der weiblichen Hormone unterdrückt. Mit zunehmendem Alter geht die Bildung der männlichen Hormone zurück. Damit entfällt der hemmende Einfluß auf die weiblichen Hormone und das genetisch weiblich eingestellte Gewebe. Letzteres erfährt einen Wachstumsimpuls. Die weiblichen Anteile, die sogenannte Prostata I nach GEISSENDÖRFER, welche cranial vom Colliculus seminalis gelegen ist, entwickeln sich unter dieser oestrogenen Wirkung zum Blasenhalsadenom, während die eigentliche Prostata (Prostata II und III) kleiner wird und atrophiert. Diese Theorie wird unter anderem auch von HENNIG (31), LAQUEUR (44), POLLAK (52) van CAPELLEN (72) und WHITE (75) vertreten.
Die Theorie wurde von verschiedenen Autoren im Experiment und Tierversuch belegt:

HERINGA u. de JONGH (33) sahen unter Oestrogeneinfluß eine Stromaumwandlung in der Ampulle des intramuralen vas deferens im Sinne eines Überganges der feinen kollagenen Bündel und des retikulären Netzwerkes in grobe Fibrillen.

Andere (PARKES u.ZUCKERMANN, van WAGENEN) stellten bei großen Dosen Oestrogen eine Größenzunahme und Gewichtsvermehrung der Prostata sowie eine Vermehrung des Stromas der Prostata bei Affen fest (68). Später sahen einige Autoren (EMMENS u.PARKES, THORBORG) bei einem relativ geringen Überschuß an Oestrogen nur einen indirekten "castration effect" (die reife Prostata wird atrophisch), der wohl vor allem durch die Hemmung der Gonadotropinausschüttung mit subsequenter Hodenatrophie bedingt ist. Bei größeren Oestrogendosen nimmt man einen direkten Angriff des Hormons auf die Gewebe an (THOMSON u.ASH (68)).

REISCHAUER (56) fand in eingehenden histologischen Untersuchungen, daß es im Beginn der Erkrankung zur Entwicklung eines knotigen jungen

Spindelzellgewebes im Mantelgewebe der Harnröhre cranial vom Colliculus seminalis kommt, das dann fibromyomatös ausreift. Diese Proliferation übt einen stimulierenden Einfluß auf die in der Nachbarschaft liegenden präexistenten Mutterbodendrüsen aus (androgenähnlicher Wirkstoff ?). Bei Fehlen dieser Drüsen im engeren Urethralmantel bildet sich ein rein fibromyomatöser Knoten. Das Adenom entsteht, wenn die primären mesenchymalen Knoten Verbindung aufnehmen zu dem Ausführungsgang einer Mutterbodendrüse. Hierbei beobachtete er eine Proliferation auch des Epithels dieser in die Wucherung einbezogenen Drüsen entsprechend GEISSENDÖRFER's Prostata I. Die Epithelproliferation muß von den Proliferationsherden des Stromas ausgegangen sein (Oestrogen bewirkt eine Plattenepithelmetaplasie). Es greift also das Oestrogen zuerst an dem sexualldifferenten Stroma an und erst sekundär übt dieses eine Wirkung auf das Prostataepithel aus.

GEISSENDÖRFER (24) sah bei Versuchen an Nagern nach Follikelhormongaben eine Vergrößerung des dem HOME'schen Lappen des Menschen (nach GEISSENDÖRFER) entsprechenden Prostataanteiles der Tiere und gleichzeitige Atrophie der eigentlichen Prostatadrüse, also eine Wucherung der bisexuellen Anteile (Innendrüse, Prostata I).

Für die Theorie sprechen auch die Beobachtungen am Menschen. Dabei geht es in erster Linie um den Beweis einer genetisch weiblich eingestellten Region.

Entsprechend der Entwicklungsgeschichte des Menschen ist beim Manne ein Reservekeimgewebe als Rudiment einer gegengeschlechtlichen Anlage (MÜLLER'scher Gang) vorhanden. Bricht diese Uterovaginalanlage durch, müßte es zu einer Wucherung kommen, die im Winkel zwischen Blasenboden und vas deferens sowie in der dorsalen Muskulatur des Blasenhalses gelegen wäre. Tatsächlich entwickelt sich in diesem Gebiet der für den Prostatiker typische Befund (REISCHAUER (56)). Im umgekehrten Falle kommt es zur Bildung einer "weiblichen Prostatahypertrophie" durch übermäßiges Wachstum der sogenannten SKENE'schen Drüsen. Schließlich läßt sich die Prostatahypertrophie des Mannes mit dem myoma uteri vergleichen, das

durch Oestrogeneinfluß entstehen soll. (Versuche an Meerschweinchen durch LIPSCHÜTZ (46)).

Die Bisexualität des mittleren und seitlichen Abschnittes der Prostata wird deutlich an
der Empfindlichkeit des Epithels und des Stromas dieses Gebietes gegenüber Oestrogen,
der Ähnlichkeit ihrer Reaktion mit der der Vagina und des Uterus,
der Neigung des mesenchymalen Knotens, in der Wand des Uterus und der periurethralen Prostata aufzutreten (THOMSON u. ASH (68)).

STAEHLER (63) fand bei seinen humanpathologischen Untersuchungen ein Überwiegen des adenomatösen oder fibromyomatösen Anteiles eines Knotens, je nach Zufuhr von Oestrogenen oder Androgenen.

Weiter wird die Theorie gestützt durch den klinischen Erfolg der Oestrogentherapie beim Prostatacarcinom, das nach BLUM (4) sowie GAYNOR (22) in 9o bis 95 % der Fälle aus dem eigentlichen Prostatagewebe entsteht, dem Gewebe also, das unter Oestrogeneinfluß atrophiert (BROSIG (1o)).

Schließlich sei erwähnt, daß die Follikelhormonausscheidung bei einem Teil der Prostatiker ansteigt (ISELSTÖGER (38)).

Gegen die oestrogene Entstehungstheorie sind, vor allem von CHWALLA (16,17) und ÜBELHÖR (69), folgende Argumente vorgebracht worden:

1. Die androgene Behandlung versagt. (STAEHLER (65) fand bei einem Manne, der über Jahre mit hohen Dosen Androgen behandelt wurde, ein Adenom von 5oo g Gewicht). REISCHAUER entkräftet diese Ansicht durch den Hinweis, daß die drüsenreiche Form durch Androgen in ihrem epithelialen Anteil stimuliert und nur das Stroma gehemmt werde. Die oestrogene Therapie hingegen unterdrückt die Drüsenwucherung mehr als sie zu einer Stimulation des Stromas beiträgt (REISCHAUER (56)).

2. Eine hormonell verursachte Atrophie der eigentlichen Prostata ist nicht regelmäßig nachzuweisen.
3. Durch die Experimente GEISSENDÖRFER's kann nur die Entstehung eines Mittellappens, nicht aber die einer reinen Seitenlappenhypertrophie geklärt werden.
4. Bei Frühkastraten und Kranken mit einem Hyperoestrogenismus findet sich ebensowenig eine Prostatahypertrophie wie bei Prostatikern Anzeichen einer Verweiblichung (Gynäkomastie, Stimulierung des utriculus prostaticus etc.).

b)"Androgene"Theorie: Ausgangspunkt dieser Theorie ist die ständige Einwirkung der mit dem Urin ausgeschiedenen Hormone - beim Manne besonders Androgene - auf das bespülte Gewebe. Begründet wurde sie von CHWALLA (16) und fand Vertreter unter anderem in ENFEDJIEFF (21), ÜBELHÖR (69).

Im Tierexperiment stellte man bei Kastration eine Atrophie der Prostata und analog bei einer hypertrophierten Prostata eine Rückbildung fest (HUGGINS u.STEVENS (36)). Weitere Versuche an der Prostata alternder Hunde (HUGGINS u.CLARK (35)) bestätigten die Befunde: Jedoch handelt es sich bei Hunden um eine cystische Hyperplasie der Prostata, die nicht identisch ist mit der Prostatahypertrophie des Menschen, jedoch zweifellos wesensgleich (ÜBELHÖR (69)).

Auch einige Beobachtungen am Menschen sprechen für diese Theorie. Wenn das Androgen das kausale Prinzip bei der Prostatahypertrophie des Menschen sein soll, so gibt es zwei Wege seiner Einflußnahme: Den Blutweg und die Wirkung über den Harn. Letzteres ist der wesentliche Grundzug dieser Anschauung. CHWALLA führte zum Beweis ausgedehnte Untersuchungen durch, besonders an Menschen, die von der Prostatahypertrophie ausnahmslos frei bleiben (CHWALLA 1948 (16)). Dabei kam er zu folgenden Ergebnissen:

1. Die androgene Aktivität beträgt zirka 5 bis 15 mg/die. Dabei diffundieren die im Harn enthaltenen Hormone durch die Wandung der Harnorgane. Zwangsläufig werden die Trigonumgruppe der submukösen Drüsen sowie die Schleimhaut der hinteren Harnröhre beeinflußt, und zwar schon im Stadium des Harnbedürfnisses (Einbeziehung der Schleimhaut der hinteren Harnröhre in die Blase) und während der Miktion. So gelangt das Androgen mit dem Harn in die paraprostatischen Drüsen.

2. Er konnte in operativ ausgeschälten periurethralen Adenomen 17-Ketosteroide und Androgene nachweisen. Bei Kastraten ist die 17-Ketosteroid-Gesamtausscheidung von 11 mg/l normal auf 7 mg/l herabgesetzt. Dabei ist die Alpha-Fraktion (wirksames Androsteron und unwirksames Aetiocholanon) vermindert; der Kastrat hat keine Prostatahypertrophie, weil das Androsteron vermindert ist. Wenn die Beta-Fraktion (wahrscheinlich aus der Nebennierenrinde (NNR)) die Prostatahypertrophie verursachen würde, müßten Kastraten eher eine Prostatahypertrophie haben als nichtkastrierte Männer, weil die Beta-Fraktion bei Kastraten zirka zehnfach vermehrt ist.

3. Die gleichsinnige Reaktion der Samenblasen (sonst gleich der der Prostata auf Hormonreize) bleibt aus; desgleichen ist das eigentliche Prostatagewebe nur selten befallen.

4. Ferner fehlt eine Prostatahypertrophie-Entwicklung bei Frühkastraten, Eunuchoiden und bei Vorliegen eines Verweiblichungseinflusses. Selten tritt eine Hodeninsuffizienz beim Prostatiker auf (CHWALLA (16), ÜBELHÖR (69)).

5. Die aus seiner Theorie zwangsläufig resultierende Oestrogenbehandlung hat einen großen klinischen Erfolg.

6. In den meisten Fällen ist der Prostatiker konstitutionell ein Individuum mit besonders kräftiger Funktion des hormonalen Geschlechtssystems - Keimdrüsen, Nebennierenrinde, Hypophysen-Vorderlappen (CHWALLA (16)).

7. Schließlich sprechen die guten Ergebnisse im Kreatin-Verwertungstest für die Theorie CHWALLA's (ÜBELHÖR (69)).

Gegen die Theorie CHWALLA's sprechen verschiedene Befunde und Beobachtungen, wie zum Beispiel die der Kastrationsatrophie der periurethralen Drüsen des Hundes, die von DEMING, JENKINS u. van WAGENEN (2o) nicht bestätigt wurde. Weiterhin konnte bisher weder beim Tier noch beim Menschen ein Prostata-Adenom - keine cystische Hyperplasie der Prostata - durch Androgen erzeugt werden. Dann spricht das Fehlen einer parallel zur Prostata gehenden Samenblasenvergrößerung gegen eine Ursache auf geschlechtshormonaler Basis (ÜBELHÖR (69)). Ferner fehlt häufig eine (von MOORE u.MILLER (49) 194o gefundene) erhöhte Androgenausscheidung im Harn von Prostatikern gegenüber Nichtprostatikern, gemessen im biologischen Androgentest. Selbst CHWALLA (16) konnte keine Vermehrung der Androgene im Blut von Prostatikern feststellen; deshalb führt er die Prostatahypertrophie auf eine große Empfindlichkeit der periurethralen Drüsen gegenüber dem Harnandrogen zurück. Es bleibt jedoch eine Überempfindlichkeitsreaktion des Prostatikers auf hohe Dosen Androgen aus. Außerdem ist die geschlechtliche Aktivität der Mehrzahl der Prostatiker kein Beweis der Theorie (ÜBELHÖR (69)).

Auch die Tatsache, daß Eunuchen keine "Prostatahypertrophie" aufweisen, bestätigt die androgene Theorie nicht ohne weiteres, da die Zahl dieser Fälle gegenüber der Zahl der nicht kastrierten Männer ohne Adenombildung gering ist (ALKEN (1)). Auch die guten Erfolge der Oestrogentherapie sprechen nach ÜBELHÖR nicht für die Richtigkeit der androgenen Theorie (69).

c) Hetero-hormonale Theorie (STAEHLER (63)):
Diese Theorie geht davon aus, daß das Androgen wie das Oestrogen gleichermaßen als Ursache der Adenombildung anzusehen sind. Je nach dem Überwiegen eines der beiden Faktoren kommt es zur Ausbildung einer Prostatahypertrophie von mehr fibromyomatösem oder mehr adenomatösem Charakter. Die Schwankungen im Hormonspiegel sind jedoch nicht durch Messungen erfaßbar; außerdem ist nicht einzusehen, wieso diese Verschiebungen im Hormonhaushalt bei 5o % aller Männer wirksam werden, bei dem anderen halben Hundertsatz aber nicht (ALKEN (1)).

d) Gonadotrope Theorie: Sie sieht die Entstehung der Prostatahypertrophie als Folge einer verstärkten Ausschüttung von Gonadotropin aus dem Hypophysen-Vorderlappen (HVL) an. Dabei sollen bei Einbuße der facultas generandi (dokumentiert durch die Hodenatrophie) weiter vom Hypophysen-Vorderlappen gonadotrope Hormone ausgeschüttet werden und in der Prostata eine Hypertrophie erzeugen; dies wird scheinbar durch die trotz des Seniums weiter bestehende facultas coeundi bewiesen (REINHARD (55)). Vertreter dieser Theorie sind CHWALLA (16), REINHARD (55), RICHTER (59) und andere.

BOETERS u.KOCH (5) erzielten experimentell durch Gabe von Gonadotropin eine Gewichtszunahme und Steigerung der Tätigkeit der sekundären Geschlechtsdrüsen und beobachteten umgekehrt beim Nachlassen der Hodeninkretfunktion eine vermehrte Ausscheidung von Gonadotropin im Harn. Sie folgerten daraus, daß die Prostatahypertrophie alternder Männer und mancher Tiere (Löwe, Hund, Ratte) durch eine vermehrte Aktivität des Hypophysenvorderlappens entsteht. Dem entsprechen ebenfalls die an

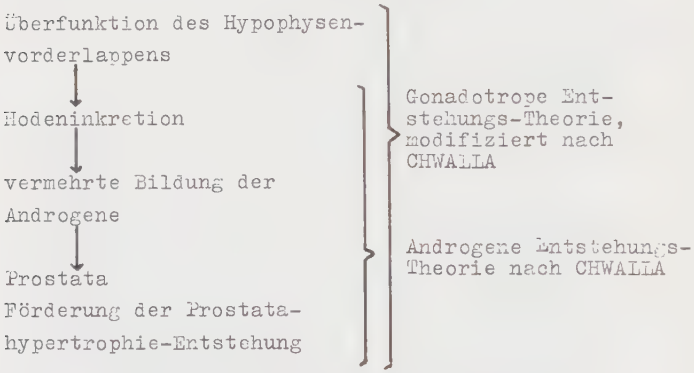
Nagern und Affen durchgeführten Versuche. RICHTER (59) (Versuche an Nagern) variiert nur insofern, als das durch Unterfunktion der Hoden reflektorisch ausgeschüttete Gonadotropin auf "wachstumsbereite Zellen beziehungsweise Zellgruppen" der Prostata unter Bildung des als Prostatahypertrophie bekannten Tumors einwirkt.

Die Beobachtungen am Menschen als Stütze dieser Überzeugung sind von verschiedenen Autoren angestellt worden (BOETERS u.KOCH (5) und andere).

Eindeutig gegen die Annahme einer Prostatahypertrophie-Bildung durch Gonadotropin sprechen eine Reihe von Gründen:

1. Noch liegen zahlenmäßig zu wenig Untersuchungen über die Gonadotropinausscheidung von Prostatikern und Nichtprostatikern vor (CHWALLA (16)). Einige Autoren berichten von einer gesteigerten Gonadotropinausscheidung im Harn bei vielen Prostatikern (Mc CULLACH, CUYLER (48) und andere), andere konnten diesen Befund nicht bestätigen (CHWALLA (18), OWEN u.CUTLER (51) und andere).
2. Die Wirkung des Gonadotropins auf die periurethralen Drüsen ist noch nicht untersucht (CHWALLA (16)).
3. Die experimentell erzeugte Veränderung in der Prostata ist nicht der menschlichen Prostatahypertrophie vergleichbar, es entsteht immer nur eine diffuse Hyperplasie, die mit einer adenomatösen verwechselt wurde (CHWALLA (16), UBELHÖR (69)).
4. Bei hypophysären Erkrankungen im Sinne einer Überfunktion (basophiler Pituitarismus) zeigt sich keine Häufung im Auftreten der Prostatahypertrophie (CHWALLA (16)). CHWALLA läßt die Theorie nur für den Fall gelten, daß voll funk-

tionstüchtige Hoden vorhanden sind. Somit wäre diese Theorie eine Stütze seiner androgenen Theorie. Dabei verlegt er dann die Ursache von den Keimdrüsen in den Hypophysen-Vorderlappen, so daß die Hoden Bindeglied zwischen einem übermäßig tätigen Hypophysen-Vorderlappen und der Prostata wären:



Die gonadotrope Stimulierung der Prostata (ähnlich der durch Androgen) führt zu einer diffusen Hyperplasie der Prostata, nicht zu einer adenomatösen Neubildung im Sinne der besprochenen Prostatahypertrophie (ÜBELHÖR (69)).

C. Oestrogenbehandlung der "Prostatahypertrophie" als konservative Maßnahme.

1. Grundlagen und bisherige Ergebnisse bei Tier und Mensch.

a) Wirkung auf die Prostata: Die Zufuhr von oestrogenen Substanzen als Therapie der Prostatahypertrophie übt zwar einen fördernden Einfluß auf das Mesenchym, den eigentlichen Geschwulstbildner, aus, aber andererseits wird die immer stärker werdende Stütze der Expansion - das Epithel - vernichtet (REISCHAUER (56)).

Exzessive tägliche Dosen von oestrogenwirksamen Substanzen bewirken beim Versuchstier eine Verkleinerung beziehungsweise Atrophie der Prostata (WADE u.DOISY (74)), eine Atrophie der Hoden (THORBORG (69)) und eine Epithelmetaplasie in den ductus prostatici sowie im utriculus masculinus (ROSE u.WATTENBERG (69)). HUGGINS u.WEBSTER (17), (histologische Untersuchungen an der menschlichen Prostata) stellten unter Oestrogeneinfluß degenerative Veränderungen - besonders im supracolliculären Abschnitt der Prostata samt ihren darin befindlichen Adenomen - fest.

In Anlehnung an die Ergebnisse von PAPANICOLAOU (Feststellung veränderter Epithelien im Exprimat eines mit Oestrogen behandelten Prostatacarcinom-Trägers gegenüber einem Nichtvorbehandelten), JÖNSSON u.FAJERS (39) (Beeinflussung der Harnwegsepithelien durch Follikelhormon) fanden HASCHEK, MEUSER u.GÜTTER (29) bei mit Retalon behandelten Patienten vermehrt acidophile Epithelien der Harnwege. Dabei scheint eine direkte Proportion zwischen der Vermehrung der acidophilen Zellelemente und dem Dosis-Zeit-Produkt zu bestehen bis hin zu einer vollständigen Acidophilie der Epithelien des Harntraktes, kombiniert mit einer gewissen Destruktion der

Zellkerne bei sehr hoher Dosierung über lange Zeit. Die so veränderten Epithelien gehören der Vorsteherdrüse und der pars prostatica urethrae an (HASCHEK u.Mitarbeiter); genauer gesagt, stammen sie aus dem als weiblich determiniert befundenen Anteil der Prostata (periurethrale Drüsen, colliculus seminalis, utriculus masculinus und pars prostatica urethrae im sphincter-colliculus-Bereich). Auf Grund der Ähnlichkeit der Veränderungen im Prostatasekretausstrich nach Oestrogengabe mit dem Vaginalepithel im Intermenstruum sprechen HASCHEK u.Mitarbeiter von einem "oestrus arteficialis". Ähnliche Beobachtungen wurden bereits von ASCHOFF, MEYER, SCHLACHTA u.SCHRIDDE (2) an Embryonen im 8. Fetalmonat gemacht. ASCHOFF zeigte dabei derartige Veränderungen bei Neugeborenen, die er auf den hohen mütterlichen Oestrogenspiegel zurückführte. Des weiteren kennt man solche Veränderungen bei Erkrankungen, die mit einem Hyperoestrogenismus einhergehen (Lebererkrankungen, bestimmte Hodentumoren etc.).

Auch BÜSCHER (13) berichtet von Plattenepithelmetaplasien der Drüsen sowie deren Ausführungsgängen und in einzelnen Fällen der Harnröhrenschleimhaut in ihrem prostatischen Anteil unter dem Einfluß von Oestrogenen, und zwar in quantitativer Abhängigkeit von der Dosierung. Die Veränderungen sind nach Absetzen der Oestrogene reversibel; zu bedenken ist hierbei die nicht nachzuweisende Spezifität einer Metaplasie bei Oestrogengabe; solche Veränderungen können auch bei anderen Reizen (Elektroresektion, Infarkt der Prostata) auftreten.

Von den Erfolgen der Anwendung der Oestrogene bei der Prostatahypertrophie wird immer wieder berichtet:

Verkleinerung des Adenoms oder Normalisierung der "rektalen Größe" der Prostata (BOSHAMER (6), CHWALLA (17), KUNSTMANN u.LOHMÜLLER (41)). Nach REINHARD (55) soll das "hypertrophe Organ zu nicht mehr fühlbarer Größe" schrumpfen.

Restharnverminderung, manchmal schlagartige Besserung der Miktionshemmung sowie der anderen dysurischen Beschwerden (ALKEN (1), BOSHAMER (6),

BROSIG (1o), CHWALLA (17), HASCHEK (28), KUNSTMANN u.LOHMÜLLER (41), WILDBOLZ jun. (76)).

BROSIG (1o) konnte nur in 3 von 16 Fällen eine Verkleinerung des Adenoms nach einer bestimmten Behandlungsdauer beobachten. Bei der Beurteilung einer Verkleinerung eines Prostataadenoms unter Oestrogenmedikation müssen auch eine Dekongestionierung, regressive Veränderungen der eigentlichen Prostata sowie die Verkürzung des Penis unter Oestrogenwirkung in Betracht gezogen werden. Am besten geeignet für die Behandlung sind nach CHWALLA (17) die drüsigen Formen der Prostatahypertrophie; die fibromuskulären zeigen sich in vielen Fällen oestrogenrefraktär, sowohl hinsichtlich der Besserung der Beschwerden als auch der morphologischen Veränderungen im Sinne einer Verkleinerung oder nur eines Anhaltens des Wachstums der Prostatahypertrophie. STIMPFL (66) (Behandlung mit Follikelhormon) und andere (HAMILTON, HESLIN u.GILBERT (27)) (Behandlung mit Oestron) sahen bei ihren Untersuchungen keine Beeinflussung des Adenoms. KUHLMANN (4o) lehnt ein Ansprechen des gutartigen Prostata-Adenoms auf Oestrogene vollständig ab.

Im ersten Stadium des Leidens ist die Oestrogentherapie und die kombinierte Therapie nach STAEHLER der androgenen vorzuziehen ("Initialfall-Therapie"). Im zweiten und dritten Stadium hingegen kann bei der reinen Oestrogentherapie maximal in 5o % aller Fälle mit einem Erfolg gerechnet werden, wobei die Dauer in Abhängigkeit von der Dosierung steht und der Erfolg darüber

hinaus reversibel ist (AIKEN (1)). Der histologische Umbau unter der Therapie mit Oestrogenen ist reversibel nach Absetzen der Therapie. Der Patient bleibt Adenomträger.

SAKAL u.KLEIN (6o) wenden bei den inoperablen Fällen die von BIBUS abgeleitete lokal-intraprostatische Oestrogentherapie mit gutem Erfolg an und kombinieren eventuell mit einer intramuskulären Darreichung hochkonzentrierter öliger Lösungen von Oestrogenen.

Einzelheiten über einige im Schrifttum wiedergegebene Erfolge der Oestrogentherapie sind den Tabellen I und II zu entnehmen.

Tabelle I

Die Oestrogentherapie der Prostatahypertrophie und ihre Erfolge, gemessen an der subjektiven Besserung.

Autor	Zahl der Fälle	Subjektive Besserung	Therapie
ALKEN/REUTER	110	75 %	Stilben (mittlere Dosierung)
BOSHAMER	31	75 %	Stilben
BROSIG	16	81,25 %	versch. Oestrogene (PCA-äbl. Dos.)
KUNSTMANN	99	92 %	Stilben (hohe Dosierung)
RICHTER	98	100 %	Stilben (hohe Dosierung)
SAKAL/KLEIN	14	57 %	lokal-intraprostatische Therapie (Oestrogen-Implantation)
WILDBOLZ	36	64 %	Stilben (niedrige Dosierung)

Tabelle II

Die Oestrogentherapie und ihre objektiven und subjektiven Erfolge.

Autor	Zahl der Fälle	Art des Oestrogens	Dosierung	Dauer der Behandlung	Subj. Besserung	Objektive Besserung	Restharn-verminderung
BOSHAMER	31	Cyren A	Impl.5o mg,dann monatl. 5o mg	bis zu 6 Mon. D_{max} 3oo-35o mg	23 Pat.	rekt.:Mehrzahl d.Pat. SCA: 11 von 31 Verklein.	13 Pat. i.4 Wo. 5 Pat. i.2.Mo. 6 Pat. i. 3-5 Mo.
BROSIG	16	Cyren A (3 Pat.)	Impl.5o mg u.2mg Stilboestrol/die	8-16 Wo.	3 Pat.	rekt.: 1 Pat. SCA: 2 Pat.	3 Pat.
		Cyren A (1 Pat.)	Imp.5o mg u.3 mg Stilboestrol/die	16 Wo.	1 Pat.	rekt.: == SCA: ==	1 Pat.
		Stilboestrol (6 Pat.)	3 mg/die	8 Wo.	4 Pat.	rekt.: 2 Pat. SCA: 3 Pat.	4 Pat.
		Stilboestrol (1 Pat.)	2 mg/die	8 Wo.	Ø	rekt.: 1 Pat. SCA: ==	1 Pat.
		Eticyclin (5 Pat.)	o,3 mg/die	8-1o Wo.	5 Pat.	rekt.: 1 Pat. SCA: 3 Pat.	5 Pat.
KUNSTMANN/ LOHMÜLLER	234	Cyren A	alle 8-14 Tage je 5o mg	D_{max} 4oo mg bis zur RH-Freiheit	226 Pat.	rekt.:212 Pat. SCA: ==	141 Pat.mit RH-Freiheit 27 Pat.mit RH-Verminder.
		Progynon M	8o Tabletten				

Erklärung der Abkürzungen: rekt.: = Größe der Prostata bei rektaler Palpation
SCA: = Sphincter-Colliculus-Abstand in cm.
== : = Keine Befundänderung

GRIESSMANN u. DRUKE (26), HENNIG (32) geben Androgene oder Oestrogene in Abhängigkeit vom histologischen Substrat, welches sie durch eine perineale Prostatapunktion gewinnen.

b) Wirkung auf Blase und Blasenauslaß: Hier scheint ein wesentlicher Angriffspunkt der hormonalen Behandlung zu liegen. In den meisten Fällen kommt es bald zu einer subjektiven Besserung mit Abklingen der dysurischen Beschwerden und Fehlen von Harnverhaltungen. Diese Wirkung wurde von BROSIG u. VOIT (12) auf eine Steigerung des Blasentonus zurückgeführt.

Experimentell wurde gezeigt, daß die Oestrogene eine Hypertrophie der glatten Muskulatur hervorrufen (HOFFMANN u.TREITE (34), LACOUR (43) und andere). BROSIG u.VOIT erfaßten bei ihren Untersuchungen über die Blasentonussteigerung unter dem Einfluß von Oestrogenen die Blasendruckwerte manometrisch. Beim Vergleich der Ergebnisse nach lo-tägiger Behandlung mit Androgenen und Oestrogenen wurde einwandfrei als Wirkung der Oestrogene eine Steigerung des Blasentonus gefunden (11); eine Abnahme der Blasenkapazität war nicht immer nachzuweisen.

Die angeblichen Heilerfolge bei der Prostatahypertrophie sind wohl vorwiegend eine Folge des gesteigerten Blasentonus sowie einer Atrophie des männlichen Anteiles der Prostata.

Darüber hinaus führte BROSIG (9) noch Sphincter-tonus-Messungen durch, um sich auch ein Bild von der Funktionstüchtigkeit des Blasenauslasses machen zu können: Der Externusdruck (Eröffnungs- und Schließungsdruck) sinkt nach Oestrogengaben ab. Im übrigen ließ sich bei der Prostatahypertrophie kein erhöhter Sphincterdruck feststellen. In einigen Fällen sah BROSIG unter Oestrogengaben auch eine Besserung der "stress-incontinence" (8).

Auch ALKEN glaubt, daß Oestrogenbehandlung über eine Tonisierung des Detrusors und eine Detonisierung des Blasenauslasses wirkt, doch ist sicher auch die Dekongestionierung der Prostata von Bedeutung (1).

2. Nebenwirkungen der Oestrogenbehandlung

a) Kopfschmerzen, Mattigkeitsgefühl, Nausea, Erbrechen etc.
b) Eine Feminisierung des gesamten männlichen Organismus, eventuell sogar eine schmerzhafte Gynäkomastie (KUNSTMANN u.LOHMÜLLER (41), REINHARD (55), REUTER (58)). Mamillenpigmentierung, Mamillenschmerz (dieser wird als Indikator für eine ausreichend hohe Dosis des Hormons angesehen - RICHTER (59)), Hodenatrophie und Sistieren der vita sexualis.
c) Eine dem Kastraten vergleichbare Gewichtszunahme.
d) Unterschiedlich starke psychische Veränderungen.
e) Cardiale Beschwerden (HASCHEK (28)), vor allem bei höherer Dosierung (Oedemneigung, Tachycardie, Herzklopfen).
f) Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt nur bei streng durchgeführter Therapie: Oestrogen hat eine Na-retinierende Eigenschaft (sekundär erfolgt Wasserretention). Deshalb NaCl-arme Kost.
g) Dysurische Beschwerden (vermehrter Harndrang), vermehrter Stuhldrang und Magenbeschwerden (gelegentlich bei Progynon M - KUNSTMANN u.LOHMÜLLER (41)).
h) Kanzerogene Wirkung (BUTENANDT (15), GRIESSMANN u.DRÖKE (26), LACASSAGNE (42)). (Zur Prophylaxe eines eventuellen Mamma-Carcinoms exstirpieren

GRIESSMANN u. DRÖKE sowie REINHARD (54) die beiden Mammae. In Anbetracht der Schwere des Eingriffs genügt eine regelmäßige gewissenhafte Kontrolle der Brustdrüsen - auch bei einer Mamma-Carcinom-Familienanamnese - CHWALLA (17)).

i) Symphysenlockerung. 1956 berichteten BÜSCHER u. KAMIETH (14) erstmalig von einer Symphysenlockerung beim Mann durch intensive Stilbenbehandlung. Die Lockerung des Beckenringes wurde röntgenologisch nachgewiesen. Ähnliche Beobachtungen sind im Tierversuch (MÖHLE (14)) und in der Gynäkologie (MARTIUS (14)) gemacht worden. Ursächlich kommt ein vermehrter Wassereinstrom in den Bandapparat unter Oestrogeneinfluß in Betracht.

3. Wahl des Oestrogens und Dosierung

Grundsätzlich muß zwischen zwei Gruppen von Oestrogenen unterschieden werden:

a) Die n a t ü r l i c h e n O e s t r o g e n e (Follikelhormon und Abkömmlinge). Das natürliche Eierstockhormon entfaltet eine bessere Wirkung als die synthetischen Oestrogene (CHWALLA (17)).

b) Die s y n t h e t i s c h e n O e s t r o g e n e (Stilbene).
Im Vergleich zu den natürlichen Oestrogenen erfordern sie eine längere Anlaufzeit und höhere Dosierung (ALKEN (1)).

Die gebräuchlichsten Präparate, ihre chemische Zusammensetzung und Dosierung sind der Tabelle III zu entnehmen (siehe Seite 22/23).

Tabelle III a

Natürliche Oestrogene.

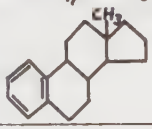
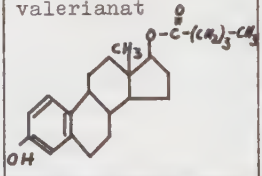
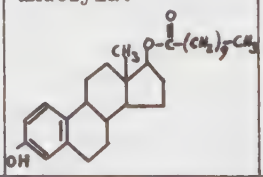
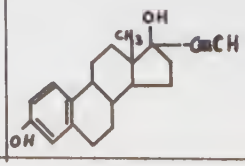
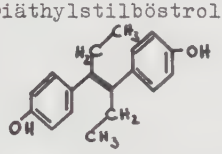
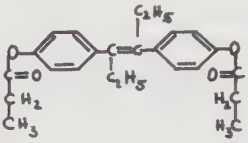
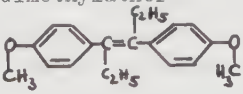
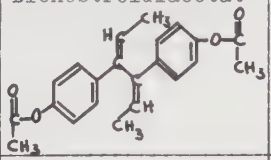
Name des Präparates	Chemische Zusammensetzung	Empfohlene Dosierung	Hersteller-Firma
Ovocyclin	Oestradioldipropionat (R_1) Oestradiolmonobenzoat (R_2) R_1: an C_3 u. C_{17}: -O-CO-CH_2-CH_3 R_2: an C_3: -O-CO-C_6H_5 an C_{17}: -OH 	jed.2.Tag 5 mg i.m. oder alle 3 Wo. 1 Mikro-Kristall-Amp. à 1o mg/ml	CIBA
Progynon-Depot 4o mg	Oestradiol-17-n-valerianat 	alle 2-3 Wo. 1 Amp.à 4o mg	SCHERING
Progynon-Depot loo mg	Oestradiol-17-undezylat 	alle 2-3 Wo. 1 Amp.à loo mg (PCA-Dosis)	SCHERING
Progynon M	Aethinyloestradiol 	1-2 Tabletten à o,2 mg/die per os	SCHERING

Tabelle III b

Synthetische Oestrogene.

Name des Präparates	Chemische Zusammensetzung	Empfohlene Dosierung	Hersteller-Firma
Cyren A	Diäthylstilböstrol 	Alle 4-6 Wo. 5o mg Cyren A implantieren	BAYER
Cyren B	Diäthylstilböstrol-dipropionat 	anfangs ca. 2o Amp.Cyren-B-forte à 2,5 mg (PCA-Dosis) und zwar: tägl.1 Amp.i.d. 1.Woche, jeden 2.Tag 1 Amp.,i.d.2.u.3. Wo. jd.3.Tag 1 Amp. i.d.4.Wo.; danach 3-6 Tabl. Cyren-B-forte à o,5 mg tägl.	BAYER
Depot-Cyren	Diäthylstilböstrol-dimethyläther 	anfangs 2-3 Amp. (1 Amp.à 2 ml mit 15mg Wirkstoff),meist inges.4-6 Amp. i.wöch.Abstd. (PCA-Dosis)	BAYER
Farmacyrol KS	Dienöstroldiacetat 	4-6 Injekt. à lo mg in 14-täg.Abstd.; dann orale Medikation	FARMARYN
Corto-Retalon	je Tabl. 1 mg Dienöstrol-diacetat u. 3 mg Prednison Strukturformel wie bei "Farmacyrol KS"	3 x 2 Tabl.à 1 mg tägl.; Erhalt.-Dosis 1-3 x 1 Tabl. tägl. (PCA-Dosis)	LENTIA

Die meisten Autoren empfehlen eine hohe Dosierung des Oestrogens (BOSHAMER (6), REINHARD (55), REISCHAUER (56) und andere), zumal zu kleine Dosen eine dem Körperandrogen synergistische Wirkung entfalten. CHWALLA empfiehlt Dosierungen in einer Höhe (6-8 Progynon H Tabl./die), die eine Hodenatrophie gewährleistet. Auf diese Weise soll durch eine Neutralisation des Hoden— und möglicherweise auch des Nebennierenrindenandrogens eine wirkliche Atrophie der Prostata erreicht werden. Nach BIRKE u.Mitarbeitern (17) sind hierfür Dosen von 3o mg Stilboestrol täglich erforderlich. Andererseits nehmen bei sehr hoher Dosierung die Unverträglichkeitserscheinungen und Nebenwirkungen zu. CHWALLA (17) empfiehlt daher die Bestimmung von Oestrogenen und Androgenen bei jedem Patienten, und zwar entweder chemisch quantitativ oder durch Beurteilung des Konstitutionstypes.

Bei der Oestrogenbehandlung ist eine dauernde Gabe von oestrogenwirksamen Substanzen erforderlich. Eventuell muß die Dosis gesteigert werden, um einer Überkompensation des Organismus entgegenzuwirken.

Eine Behandlung mit Oestrogen-Androgen-Kombinationen wird von einigen Autoren befürwortet, da sich die günstigen Effekte beider Hormone auf Blase und Blasenhals potenzieren und die bedingt cancerogenen Eigenschaften der Hormone durch die Kombination aufgehoben werden sollen.

VALERIO (1936) (71): Behandlung mit Erugon und Unden; bei 35 Patienten im Alter zwischen 58 und 79 Jahren wurden 3o klinische Heilungen (kein Restharn mehr) und 5 Besserungen (Restharn schwankte zwischen 1o und 45 ml) erzielt.

STAEHLER (195o) (63) gab mit gutem Erfolg Testoviron und Cyren im Verhältnis 2 : 1 oder 3 : 1.

BAUER (1951) (3): Bei Einschränkung der Indikation auf bestimmte Fälle (inoperable Patienten, als Operationsvorbereitung, bei beginnender Prostatahypertrophie sowie bei postoperativer Restharnbildung infolge Blasenhypotonie) setzt auch er sich auf Grund seiner guten Ergebnisse (Untersuchung an 6o Prostatikern) für diese Form der Therapie ein.

ALKEN (1955) (1) sah nur im ersten Stadium der Prostatahypertrophie einen schnelleren und länger anhaltenden Erfolg gegenüber der reinen Androgentherapie. Der Patient bleibt aber auch hier Adenomträger, die Wirkung beschränkt sich auf die subjektive Besserung; im zweiten und dritten Stadium ließ sich keine Besserung erkennen.

Eigene Untersuchungen:

1. Klinische Ergebnisse bei kontrollierter Oestrogenbehandlung von Prostataadenomträgern.

Wie sich aus der oben angeführten Literatur (Seite 13-25)ergibt, sind die Ergebnisse der Oestrogenbehandlung bei der "Prostatahypertrophie" widersprüchlich.
Aus dem Krankengut der urologischen Universitätspoliklinik wurden deshalb 36 Patienten ausgewählt, bei denen eine behandlungsbedürftige "Prostatahypertrophie" vorlag, die jedoch wegen Alter und Allgemeinzustand nicht mehr operabel waren. Diese Patienten erhielten über 6 Monate Oestrogene in einer Dosierung, wie sie bei uns beim Prostatacarcinom üblich ist (Depot-Progynon 100 mg intramuskulär in 3-wöchentlichen Abständen). Zusätzlich wurden lediglich Harndesinfizientien, Blasentee und Dauerkatheter, wenn erforderlich, angewandt.

Von den 36 Patienten hatten 22 eine oder mehrere Harnverhaltungen durchgemacht. 13 trugen bei Beginn der Behandlung noch einen Dauerkatheter oder wiesen höhere Restharnwerte auf.
Im Gegensatz zu Voruntersuchern wurden zur Beurteilung des Behandlungserfolges nicht nur die subjektive Besserung, die Restharnwerte und der Rektalbefund sondern auch die Urethroskopie mit Bestimmung des Sphincter-Colliculus-Abstandes und das intravenöse Pyelogramm herangezogen. Die Patienten wurden vor und nach der Behandlung untersucht. Die rektale und endoskopische Untersuchung wurde dabei möglichst vom gleichen Untersucher

durchgeführt, um subjektive Abweichungen in der Interpretation zu vermeiden.

Die einzelnen Patienten sind in der Tabelle V aufgeführt.
Das Alter der 36 Patienten lag zwischen 67 und 82 Jahren und betrug im Durchschnitt 75 Jahre. Der Allgemeinzustand war bei 34 Patienten mäßig bis schlecht; 2 Patienten, die operabel gewesen wären, lehnten einen Eingriff ab.

Wie aus der vorliegenden Übersicht hervorgeht, konnte nur bei 5 Patienten (15 %) ein Rückgang des Sphincter-Colliculus-Abstandes um 1 cm und mehr verzeichnet werden; Änderungen um o,5 cm dürften im Bereich der Fehlerbreite liegen. 2 Patienten (5 und 3o) zeigten sogar eine Vergrößerung des Sphincter-Colliculus-Abstandes um 1 cm. Der Rektalbefund blieb in 21 Fällen gleich, in 3 trat eine Vergrößerung, in 9 eine Verkleinerung auf. Eine größere Kontrastmittelaussparung im Blasenschatten beim intravenösen Pyelogramm im Sinne einer stärker endovesikal entwickelten Prostata zeigte sich vor Beginn der Behandlung in 33 Fällen. Nach Abschluß der Behandlung blieb der Befund bei 24 Patienten unverändert, bei 7 Patienten erschien er gebessert, bei 2 Patienten verschlechtert.

Von den 13 Patienten mit höheren Restharnmengen oder Dauerkatheter ging der Restharn bei 8 Patienten zurück. Die anderen Patienten behielten hohe Restharnmengen. Bei dem Patienten Nr. 11 konnte der Dauerkatheter nach 7 Monaten entfernt werden;

Tabelle IV

Ergebnisse bei 36 nur mit Progynon - Depot loo mg in 3 wöchentlichen Abständen behandelten Prostatikern (Behandlungsdauer 6 Monate).

Lfd. Nr.	Name	Alter	Indikation	rekt. vor / nach	SCA vor / nach	Rö. vor / nach	RH vor / nach	Subj. Bess.	Bemerkungen
1.	B.E.	79 J.	schlechter AZ.,mehrm. HV.,Dysurie	gut kastgr. / =	4 cm / 4,5 cm	g.e.P. / =	DK (2oo RH) / DK	(+)	Pat. bek.weiter Prog. RH 45o ml, 1964/67
2.	D.W.	77 J.	Op.abgelehnt HV., Dysurie	grünwalngr. / gut kastgr.	4,5 cm / 4 cm	s.e.P. / besser	DK,loo RH / 0 RH	++	Nach Abschluß der Beh. nicht mehr zu Kontrollen erschienen.
3.	F.W.	79 J.	schlecht.AZ Dysurie	gut kastgr. / =	3,5 cm / =	s.e.P. / =	DK (75 RH) / 4o RH	(+)	Pat. bekam weiter Progynon, DK.
4.	G.G.	75 J.	schlecht.AZ mehrm.HV Dysurie	gut kastgr. / =	4 cm / 4,5 cm	s.e.P. / =	DK(loo RH) / 0 RH	+	Pat. bek.weiter Prog. RH 0 ml
5.	H.E.	82 J.	mäß. AZ. HV.,Dysurie	kastgr. / gut kastgr.	3 cm / 4 cm	s.e.P. / schlecht.	DK(2oo RH) / 2o-3o RH	-	Zunächst weiter in Beh. ohne Prog. RH 2o-7o ml.
6.	M.O.	77 J.	Mäß.AZ. Op. Ablehn. Dysurie	apfelgr. / grünwalngr.	5 cm / 4,5 cm	s.e.P. / =	DK(12o RH) / 15 RH	(+)	Pat. nicht mehr zur weit.Beh.erschienen, RH 15 ml
7.	N.M.	74 J.	mäß.AZ mehrm. HV Dysurie	gut kastgr.	3,5 cm	s.e.P.	DK(16o RH)	-	Abbruch der Beh., da Pat.auf Op.drängte (anderes Haus)
8.	N.R.	76 J.	schlecht.AZ mehrm. HV Dysurie	apfelgr.	5 cm	s.e.P.	DK	(+)	An nicht urol.Leiden kurz vor Beh.Ende gestorben.

Fortsetzung Tabelle IV

9.	R.R.	72 J.	schlecht.AZ. Dysurie	knapp kastgr. / =	2,5 cm / =	g.e.P. / "	9o RH / 4o RH	+	Zunächst weiter in Beh. ohne Prog.RH 35 ml.
10.	S.B.	82 J.	schlecht.AZ mehrm.HV Dysurie	apfelgr. / =	5 cm / =	s.e.P. / =	DK(12o RH) / 4o RH,HV,DK	-	Pat. bekam weiter Prog.,DK.
11.	W.E.	84 J.	schlecht.AZ HV.,Dysurie	kastgr. / =	3 cm / =	s.e.P. / =	DK(2oo RH) / 0 RH	++	Pat. bekam weiter Prog., RH 0 ml.
12.	W.H.	68 J.	mäß.AZ. Dysurie	apfelgr. / grünwalngr.	5 cm / 4,5 cm	s.e.P. / =	DK(175 RH) / 6o RH	(+)	Pat. bekam weiter Prog., RH 6o ml.
13.	Z.K.	75 J.	schlecht.AZ. fragl.HV Dysurie	gut kastgr.	3,5 cm	s.e.P.	DK / 6o RH	./.	An nicht urol.Leiden während d.Beh.gest.
14.	A.O.	78 J.	schlecht.AZ. mehrm. HV Dysurie	apfelgr. / =	5 cm / =	s.e.P. / =	1o-2o RH / =	(+)	Zunächst weiter in Beh. mit Prog., RH 0 ml
15.	A.W.	73 J.	Mäß.AZ. HV., Dysurie	gut kastgr. / =	3,5 cm / =	s.e.P. / =	2o RH / 0 RH	(+)	Zunächst weiter in Beh. ohne Prog., RH 0 ml
16.	B.F.	7o J.	schlecht.AZ. Dysurie	knapp kast. gr. / =	1,5 cm / =	s.e.P. / =	1o RH / 0 RH	+	Zunächst weiter in Beh. mit Prog., RH 0 ml
17.	B.H.	69 J.	mäß.AZ HV.,Dysurie	gut kastgr. / kastgr.	3,5 cm / 3 cm	s.e.P. / =	3o RH / 35 RH	(+)	Zunächst weiter in Beh. ohne Prog., RH 5o ml
18.	D.O.	73 J.	schlecht.AZ. mehrm.HV., Dysurie	gut kastgr. / =	3,5 cm / =	s.e.P. / =	2o-4o RH / 4o RH	(+)	Pat. bek.weiter Prog. RH 4o ml

19.	M.P.	74 J.	schlecht.AZ. Dysurie	apfelgr. =	5 cm 4,5 cm	s.e.P. =	o-1o RH 2o RH	(+)	Zunächst weiter in Beh. mit Prog., RH o ml
2o.	E.E.	81 J.	schlecht.AZ HV, Dysurie	kastgr. kleinkastgr.	2,5 cm 2 cm	s.e.P. besser	1o RH 0 RH	++	Zunächst weiter i.Beh. mit Prog., RH o ml
21.	G.L.	74 J.	schlecht.AZ. mehrm.HV Dysurie	grünwalngr. kastgr.	4,5 cm 3 cm	s.e.P. besser	o-1o RH o RH	+++	Pat. bek.weiter Prog. RH 0 ml.
22.	H..	68 J.	mäß.AZ. Dysurie	gut kastgr. =	4 cm =	s.e.P. =	2o RH 1o RH	(+)	Zunächst weiter i.Beh. ohne Prog., RH 2o ml
23.	H.C.	7o J.	schlecht.AZ HV, Dysurie	grünwalngr. =	4,5 cm =	s.e.P. =	1o-2o RH 1o RH	(+)	Zunächst weiter i.Beh. ohne Prog., RH 1o ml
24.	K.N.	72 J.	Op.Ablehn. HV, Dysurie	kastgr. =	3 cm 2 cm	s.e.P. besser	1o-2o RH 0 RH	++	Pat. bekam weiter Prog. RH 0 ml
25.	L..	78 J.	mäß.AZ Dysurie	gut apfelgr. =	7 cm 6,5 cm	s.e.P. =	2o RH 15 RH	(+)	Zunächst weiter i.Beh. ohne Prog., RH 1o ml
26.	M..	67 J.	schlecht.AZ. HV, Dysurie	gut kastgr. =	4 cm =	s.e.P. =	1o RH 0 RH	+	Zunächst weiter i.Beh. ohne Prog., RH 1o ml
27.	P.F.	7o J.	schlecht.AZ. Dysurie	gut kastgr. kastgr.	4 cm 3 cm	s.e.P. besser	25 RH 0 RH	+	Pat. bek.weiter Prog. RH 0 ml.
28.	R.A.	76 J.	schlecht.AZ. mehrm.HV Dysurie	gut kastgr. kn.kastgr.	4 cm 2,5 cm	s.e.P. besser	1o-2o RH 1o RH	+++	Zunächst weiter i.Beh. ohne Prog., RH 1o ml
29.	R.A.	8o J.	schlecht.AZ. Dysurie	apfelgr. gut kastgr.	5 cm 4 cm	s.e.P. besser	o-1o RH 0 RH	+	Zunächst weiter i.Beh. ohne Prog., RH 0 ml.

Fortsetzung Tabelle IV

3o.	R.O.	81 J.	schlecht.AZ Dysurie	kastgr. gut kastgr.	3 cm 4 cm	.e.P. s.e.P.	5o-65 RH 4o RH	(+)	ird vom Urol.draußen beh.ohne Prog. RH 2o-4o ml.
31.	R.W.	71 J.	mäß.AZ. Dysurie	kastgr. gut kastgr.	3 cm 3,5 cm	s.e.P. =	3o-5o RH DK (125 RH)	-	Abbruch d.Beh., ER, danach RH 0 ml.
32.	S.L.	8o J.	schlecht.AZ mehrm.HV Dysurie	gut kastgr. =	4 cm =	s.e.P. =	0 Rh 0 RH	(+)	Zunächst weiter i.Beh. ohne Prog., RH 0 ml
33.	T.K.	73 J.	mäß. AZ HV, Dysurie	gut kastgr. =	4 cm =	s.e.P. =	1o RH 1o RH	+	Zunächst weiter i.Beh. mit Prog,, RH o ml
34.	T.J.	67 J.	schlecht.AZ mehrm.HV Dysurie	grünwalngr. =	4,5 cm =	s.e.P. =	2o RH 0 RH	-	Zunächst weiter i.Beh. ohne Prog., RH 1o ml
35.	W.A.	78 J.	schlecht.AZ Dysurie	gut kastgr. =	4 cm =	s.e.P. =	o-2o RH 0 RH	+	Zunächst weiter i.Beh. mit Prog., RH 0 ml.
36.	W.G.	79 J.	mäß.AZ mehrm.HV Dysurie	apfelgr. =	5 cm 4,5 cm	s.e.P. =	o-1o RH 1o RH	++	Pat. nach Abschl.d.Beh. nicht mehr erschienen

Abkürzungen:
1) rektal vor/nach = Rektaler Palpationsbefund vor und nach der Behandlung
2) SCA = Sphincter-Colliculus-Abstand
3) Rö. = Intravenöses Pyelogramm
4) RH = Restharn
5) HV = Harnverhaltung
6) g.e.P. = Gering endovesikal entwickelte Prostata
7) s.e.P. = Stark endovesikal entwickelte Prostata
8) DK = Dauerkatheter
9) = = Keine Befundänderung

die vorbestehenden Restharnmengen um 2oo ml waren auf Werte um o - 2o ml zurückgegangen. Er blieb auch später katheterfrei. In einem anderen Fall (1o) gingen die Restharnwerte auf 4o ml zurück, die dysurischen Beschwerden hatten sich weitgehend gebessert, der Dauerkatheter wurde entfernt: Einige Tage später kam der Patient erneut mit einer Harnverhaltung zur Poliklinik. Die 13 Patienten zeigen, daß ein uniformes Ansprechen auf weibliche Hormone im Sinne einer gleichmäßig bei allen Patienten auftretenden Restharnrückbildung nicht zu beobachten ist.

Die anderen 23 Patienten hatten zwar eine Harnverhaltung zu Beginn der Behandlung, aber geringe Restharnmengen. Die Indikation zur Behandlung wurde gestellt aus dem hohen Alter, der erheblich vergrößerten Prostata sowie den starken dysurischen Beschwerden. Diesen Patienten war eine Operation nicht zuzumuten. Bei 22 Patienten trat unter der Behandlung und nach einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 1-2 Monaten nach Abschluß der Behandlung keine Harnverhaltung auf.

Die subjektiven Beschwerden der untersuchten 36 Patienten gingen in 3o Fällen zurück; eine Verschlechterung zeigte sich in 5 Fällen, in einem Fall (13) war eine Beurteilung nicht möglich.

Die halbjährige Behandlung mit Depot-Progynon wurde im allgemeinen gut vertragen. Von den bekannten Nebenwirkungen der Oestrogenbehandlung wurde eine druckschmerzhafte Vergrößerung der Mamma am häufigsten, nämlich bei 8 Patienten, gesehen.

Jedoch waren die Beschwerden nicht so groß, daß ein Abbruch der Behandlung erforderlich wurde oder medikamentös behandelt werden mußte. Bei 3 Patienten traten cardiale Beschwerden - Oedeme, Herzklopfen- auf. Die Potenz, soweit sie vor der Behandlung überhaupt noch bestand, ging in allen Fällen verloren. Eine Symphysenlockerung konnte nicht beobachtet werden. Psychische Veränderungen ließen sich wegen der bei dem hohen Alter der Patienten meist ohnehin zu beobachtenden Cerebralsklerose kaum wahrnehmen. Andere der oben aufgeführten Nebenwirkungen traten nicht auf. Die Verträglichkeit der Injektionen war somit gut; einige Patienten wurden zunächst über das halbe Jahr hinaus mit Progynon weiter behandelt und stehen zum Teil noch unter dieser Hormontherapie.

Die Ergebnisse der Oestrogenbehandlung bei dieser exakt kontrollierten Behandlungsserie werden durch weitere 55 Fälle unterstrichen, bei denen im Jahre 1963 eine Oestrogenbehandlung unter Kontrolle des Palpationsbefundes der Prostata, der Restharnwerte und der subjektiven Beschwerden durchgeführt wurde. Eine operative Behandlung war auch bei diesen Patienten wegen Alter und Allgemeinzustand ausgeschlossen.

30 Patienten wurden ambulant, 25 stationär behandelt. Das Alter lag zwischen 61 und 95 Jahren und betrug im Durchschnitt 74 Jahre. Der Palpationsbefund der Prostata ergab eine durchschnittlich gut kastaniengroße bis doppeltkastaniengroße Prostata, der Sphincter-Colliculus-Abstand lag zwischen 2 und 6 cm, im Durchschnitt 3,6 cm. 34 Patienten hatten bereits eine oder mehrere Harnverhaltungen

gehabt, 24 Patienten trugen einen Dauerkatheter bei Behandlungsbeginn oder zeigten höhere Restharnwerte (um 1oo - 2oo ml). Nach Abschluß der Behandlung (Dauer durchschnittlich 4 Monate) war in 6 Fällen der Restharnwert deutlich zurückgegangen (1o - 4o ml), in den übrigen 17 Fällen sind die Restharnwerte gleich geblieben. Bei einem Patienten vergrößerte sich die Restharnmenge. Die rektale Palpation ergab bei 4o Patienten keine Befundänderung, bei 8 eine Verkleinerung, bei 7 eine Vergrößerung des Adenoms. 34 Patienten (61 %) fühlten sich subjektiv besser. Eine Harnverhaltung konnte nicht mehr nachgewiesen werden. Die Therapie mit Oestrogenen dauerte im Durchschnitt 4 Monate; zur Anwendung kamen:

Das synthetische Cyren A	(5o - 1oo mg in 4-wöchentlichen Abständen),
Progynon-Depot-1oo mg	(1-2 x i.m.) zur Dekongestionierung der Prostata und schnelleren Wirksamkeit; das Gewicht lag nicht so sehr auf einer Langzeittherapie,
Progynon-M	(3 x tägl. 1 Tablette à o,2 mg)

Hier sei angefügt, daß es sich bei den erwähnten 55 Patienten um etwa 18 % der im Jahre 1963 behandelten Adenomträger handelte. 151 Patienten wurden operiert, und zwar wurde bei 75 (24,9 %) eine Elektroresektion, bei 76 (25,2 %) eine Prostatektomie vorgenommen. Bei 95 (31,5 %) Patienten wurde wegen der geringen Beschwerden oder wegen des geringen

Befundes nur eine symptomatische Behandlung durchgeführt.

Diskussion

Bei den bekannten guten Ergebnissen der operativen Behandlung ist die Indikation zur Oestrogentherapie beim Prostata-Adenom von vornherein auf inoperable Patienten beschränkt und wird in der Literatur auch nur für solche empfohlen (ALKEN (1), BOSHAMER (6), BROSIG (1o), HASCHEK (28),HENWIG (32), SAKAL u.KLEIN (6o)). Ferner darf über die bei der Oestrogentherapie erzielten guten Erfolge - es handelt sich meist um symptomatisch funktionelle Besserungen - der Zeitpunkt für die Operation nicht versäumt werden. Dies gilt besonders für die Fälle, bei denen der Restharn und die dysurischen Beschwerden nicht in Kürze unter der konservativen Therapie zurückgehen oder bei denen es schon zu einer Nierenschädigung gekommen ist (BROSIG (1o)). Abgesehen von nur selten eingetretenen echten (urethroskopisch belegten) Verkleinerungen des Adenoms wiegen die psychischen Alterationen, der Potenzverlust, die Herz-Kreislauf-Beeinträchtigung etc. im Zuge der funktionellen Kastration zu schwer, als daß sie durch die - meist - nur symptomatische Besserung, nicht aber Heilung des Leidens, aufgehoben würden. Der Patient bleibt Adenomträger, und von daher ist es nicht zu verantworten, daß die Hormontherapie im REINHARD-schen Sinne - keine Operation mehr - Zugang zur "breiten Masse des Krankengutes" (ALKEN (1)) findet. Das Mittel der Wahl ist

auch heute noch die operative Intervention. Die Voruntersucher haben sich in der Literatur bei der Beurteilung der Oestrogentherapie meist nur auf die subjektiven Besserungen der Beschwerden (Tabelle I), die Restharnkontrollen und die rektalen Untersuchungen gestützt. Von nachgewiesenen eindeutig positiven und objektivierten Veränderungen unter der Oestrogentherapie ist selten die Rede.

In den dargestellten eigenen Untersuchungen wurden deshalb die Urethroskopie mit Messung des Sphincter-Colliculus-Abstandes und das intravenöse Pyelogramm als Kriterien miteinbezogen. Wie aus den Resultaten hervorgeht, ist eine deutlich meßbare Verkleinerung des Adenoms nur in wenigen Fällen zu verzeichnen. Das Hauptgewicht der Wirkung des gegengeschlechtlichen Hormons liegt auch bei diesen Patienten im Funktionell-Dynamischen. Der Vorwurf REINHARD's, "Mißerfolge" der Oestrogentherapie seien allein in einer insuffizienten Behandlung begründet, wird einmal durch die Fakten als solche entkräftet, zum anderen aber durch die Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (ALKEN (1), BROSIG (1o) und andere). Auch die Dauer der Behandlung ist nicht zu kurz, sind doch 6 Monate genügend Zeit, um über eine einfache Dekongestionierung hinaus eine echte Verkleinerung des Adenoms zu ermöglichen. Hinzu kommt, daß bei der hohen Dosis (3-wöchentlich loo mg Depot-Progynon) ein konstant hoher Spiegel im Blut erzeugt wurde - der Depot-Effekt des angewandten Präparates liegt bei 4-6 Wochen, nach 3 Wochen erfolgte die jeweilige neue Injektion am Kulminationspunkt der vorherigen Dosis. Somit ist ein hohes Dosis-Zeitprodukt gegeben. Es bleibt die Indikation der Oestrogenbehand-

lung des Prostata-Adenoms auf inoperable Patienten beschränkt; sie erfährt aber ihre Zielsetzung allein in der Beseitung der subjektiven Krankheitserscheinungen durch Dekongestionierung der Prostata, Tonisierung der Blase, Regelung des Zusammenspieles von Detrusor und Sphincter etc.. Nur in wenigen Fällen kann von einer Verkleinerung des Adenoms und damit einer beginnenden Heilung im eigentlichen Sinne gesprochen werden. Bei der weit fortgeschrittenen Operationstechnik und beim heutigen Stand der Anaesthesie nimmt das Operationsrisiko ständig ab. Bei den an dieser Klinik 1963 durchgeführten 75 Elektroresektionen und 76 Prostatektomien betrug die Mortalität 2,7 beziehungsweise 2,6 %. Das Alter stellt also keine Kontraindikation mehr für eine Operation dar (BROSIG (11)), denn auch Patienten über 80 Jahre vertragen die Prostatektomie bei entsprechendem Allgemeinzustand gut.

Zusammenfassung

Thema der Arbeit war es, die Beeinflussung der "Prostatahypertrophie" durch Oestrogene klinisch zu untersuchen. Einleitend wurde auf die Theorien der Entstehung des Prostataadenoms, die bisher bekannten Tatsachen über Oestrogenwirkung auf die Prostata und auf die vorliegenden Ergebnisse der Oestrogenbehandlung eingegangen.
In den eigenen Untersuchungen wurden 36 Adenomträger unter genauer Kontrolle von rektalem Befund, Restharn, Urethroskopie und Pyelographie über 6 Monate einer Oestrogentherapie unterworfen, die in der Dosierung der des Prostatacarcinoms entspricht. Während eine subjektive Besserung der Beschwerden in 3o Fällen erzielt wurde, konnte eine urethroskopisch objektivierbare Verkleinerung des Adenoms nur bei 5 Patienten erreicht werden. Höhere Restharnwerte (13 Patienten) besserten sich nur bei 8.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei einer weiteren Gruppe von 55 Patienten erzielt, die ebenfalls Oestrogene über zirka 4 Monate erhielten: Bei 8 Patienten ließ sich palpatorisch eine Verkleinerung des Adenoms nachweisen; 34 zeigten eine subjektive Besserung.

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß die Oestrogenbehandlung keine Konkurrenz zum operativen Vorgehen darstellt. Sie ist lediglich bei Patienten indiziert, die wegen Alter oder Allgemeinzustand inoperabel sind.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1.) ALKEN, C.E. — Verh.Dtsch.Ges.Urol., Hamburg 1955 Georg Thieme Verlag, Leipzig 1957 S.26

2.) ASCHOFF, SCHLACHTA, SCHRIDDE u.R.MEYER — Zit.n. HASCHEK, MEUSER, GÜTTER (29) S. 314

3.) BAUER, K. — Dtsch.med.Wschr. 76/2 46, 1456 (1951)

4.) BLUM, V. — Wien.klin.Wschr. 433 (1949)

5.) BOETERS, H. u.W. KOCH — Dtsch.med.Wschr. 33, 1382 (193o)

6.) BOSHAMER, K. — Zschr.Urol. 43, 376 (195o)

7.) ders. — Lehrb.d.Urol. Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart 1963 S. 1o2-11o

8.) BROSIG, W. — Med.Mschr. Stuttgart 5, 648 (1951)

9.) ders. — Med.Mschr. Stuttgart 6, 242 (1952)

1o.) ders. — Zschr.Urol. 44, 5o7 (1951)

11.) ders. — Berliner Med. 1o, 4, 63 (1959)

12.) BROSIG, W. u. E. VOIT — Langenbeck's Arch. Klin.Chir. 265, 689 (195o)

13.) BÜSCHER, H.K. — Verh.Dtsch.Ges.Urol., Hamburg 1955 Georg Thieme Verlag, Leipzig 1957 S. 4o

14.) BÜSCHER, H.K. u. H. KAMIETH — Zschr. Urol. 49, 337 (1956)

15.) BUTENANDT, A. — Zit.nach HENNIG (32) S. 338

16.) CHWALLA, R. — Urol.Endokrinologie, Springer-Verlag, Wien 1951, S. 392-427

17.) ders. — Hdb. d.Urol. J.Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962, 8, 518-524

18.) ders. — Zit.nach oBELHÖR (69),S.458-464

19.) CIECHANOWSKI, A. — Zit.nach HENKE-LUBARSCH (3o) S. 472-482

2o.) DEMING, C.L., JENKINS, R.H. u.G. von WAGENEN — Zit.nach THOMSON u.ASH (62) S. 1114

21.) ENFEDJIEFF, M. — Verh.d.Dtsch.Ges.Urol.,Hamburg 1955 Georg Thieme Verlag, Leipzig 1957 S.45

22.) GAYNOR, — Zit.nach REISCHAUER (56), S. 354

23.) GEISSENDÖRFER, R. — aus 7, S. 1o3

24.) ders. — "Die Prostata" Joh.A. BARTH Verlag Leipzig 194o

25.) GOSTOMIROVIC, D. — Zschr.Urol. 31, 736 (1937)

26.) GRIESSMANN, H. u. O. DRÜKE — Zschr.Urol. 48, 34 (1955)

27.) HAMILTON, J.B., HESLIN, J.E. u. J. GILBERT — J.Urol. 37, 73o (1937)

28.) HASCHEK, H. — Wien Med.Wschr. 1o3, 937 (1953)

29.) HASCHEK, H., REUSER, H. u. W. GÜTTER — Zschr.Urol. 44, 312 (1951)

3o.) HENKE, F. u. O. LUBARSCH — Hdb. d.spez.pathol.Anat.u.Histol. J. Springer Verlag Berlin 1931 Bd. VI, 3, 461-486

31.) HERRIG, O. — Zschr.Urol. 47, 457 (1954)

32.) HENNIG, O. — Zschr.Urol. 45, 335 (1952)

33.) HERINGA, G.C. u. S.E. de JONGH — Zschr.f.Zellforschung u.mikr. Anat. 21, 629 (1934)

34.) HOFFMANN u. TREITE — Zit.n. BROSIG u.VOIT (12), S. 69o

35.) HUGGINS, C.H. u.H. J. CLARK — Zit.n. UBELHÖR (69) S. 46o

36.) HUGGINS, C.H. u. R.A. STEVENS — Zit.n. UBELHÖR (69) S. 46o

37.) HUNTER, J. — Zit.n. CHWALLA (16) S. 416

38.) ISELSTÜGER, H. — Zit.n. UBELHÖR (69) S. 456/459/462

39.) JÖNSSON, G. u. C.H. FAJERS — Zit.n. HASCHEK, NEUSER, GÜTTER (29) S. 312

4o.) KUHLMANN, A. — Chirurg. 2o, 276 (1949)

41.) KUNSTMANN, H. u. W. LOHMÜLLER — Zschr.Urol. 45, 85 (1952)

42.) LACASSAGNE, A. — Zit.n. HENNIG (32) S. 338

43.) LACOUR — Zit.n. BROSIG u.VOIT (12) S. 69o

44.) LAQUEUR, E. — Schweiz.med.Wschr. 1, 1116 (1934)

45.) LAUNOIS, P.E. — Zit.n. CHWALLA (16) S. 393

46.) LIPSCHUTZ — Zit.n. REISCHAUER (56) S. 363

47.) LOESCHKE — Zit.n. HENKE-LUBARSCH (3o), S. 471-479

48.) Mc CULLAGH, D.R. u. W.K. CUYLER — Zit.n. UBELHÖR (69), S. 464

49.)	MOORE, R.A. u.M.L.MILLER	Zit.n. ÜBELHÖR (69), S. 462
5o.)	MOSZOWICZ, L.	Zit.n. BOSHAMER (7), S. 1o3
51.)	OWEN, S.E. u. M.CUTLER	Zit.n. ÜBELHÖR (69), S. 464
52.)	POLLAK, W.	Zschr.Urol. 31, 49 (1937)
53.)	RAMM	Zit.n. CHWALLA (16), S. 416
54.)	REINHARD, W.	Ärztl.Fortbildg. 3, 1o1 (1949)
55.)	ders.	Ärztl.Forschung, Wörishofen 2, 28o (1948)
56.)	REISCHAUER, F.	Zschr.Urol. 43, 353 (195o)
57.)	ders.	Zit. aus (7), S. 1o3
58.)	REUTER, U.H.	Zschr.Urol. 48, 442 (1955)
59.)	RICHTER, W.H.	Zschr.Urol. 49, 481 (1956)
6o.)	SAKAL, W. u. F. KLEIN	Zschr.Urol. 49, 396 (1956)
61.)	SIMMONDS, M.	Zit.n. HENKE-LUBARSCH (3o) S. 472
62.)	SCHLITZIN	Zit.n. CHWALLA (16), S. 416
63.)	STAEHLER, W.	M.med.Welt, Stuttgart, 11, 369 (195o)
64.)	ders.	Dtsch.med.Wschr. 1-4, 3o (1946)
65.)	ders.	Urol.Tagung Düsseldorf, 1948 Zschr.Urol.Sonderheft S. 91 (1949)
66.)	STIEFEL, A.	Zit.n. CHWALLA (16), S. 412-413
67.)	TANDLER u.ZUCKERKANDL	Zit.n. HENKE-LUBARSCH (3o) S. 469

68.) THOMSON, R.V. u. J.E.ASH — aus "Urology" W.B. Sounders Company, Philadelphia and London 1957, Bd.II, S.1113-1115

69.) ÜBELHÖR, R. — Hdb. d.Urol., J.Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962, 8, 427, 467-484

7o.) ders. — Zit.n. CHWALLA (16), S. 41o

71.) VALERIO, A. — Dtsch.med.Wschr. 2, 1133 (1936)

72.) van CAPELLEN, D. — Dtsch.med.Wschr. 1, 726 (1933)

73.) VIRCHOW, R. — Zit.n. CHWALLA (16), S. 393

74.) WADE, N.J. u.E.A.DOISY — Endokrinology 19, 77 (1935)

75.) WHITE — Zit.n. CHWALLA (16), S. 393

76.) WILDBOLZ, E. — Schweiz.med.Wschr. 81, 999 (1951)

An dieser Stelle sei mir gestattet, Herrn Professor Dr.med.W. B r o s i g herzlich für die Überlassung des Themas zu danken.

Herrn Priv.Doz.Dr. A.-A. K o l l w i t z danke ich sehr für seine mir jederzeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 11.8.1941 wurde ich als Sohn des Bankkaufmannes Hanns Lüdtke-Handjery und seiner Ehefrau Maria-Eva, geb.Schramm, in Berlin-Schöneberg geboren.
Die vier Grundschuljahre absolvierte ich in der 14. Volksschule in Berlin-Schöneberg, bestand die Aufnahmeprüfung für das Evangelische Humanistische Gymnasium und wurde 1951 im Herbst in die Sexta eingeschult. Anfang 1952 musste ich die Schule wechseln (Wohnortwechsel) und ging bis zur mittleren Reife auf das Neusprachliche Gymnasium in Oberhausen-Sterkrade (Rheinland). In den letzten Oberschulklassen bis zum Abitur besuchte ich - infolge Versetzung meines Vaters - das Pestalozzi-Gymnasium in Herne (Westfalen), an dem ich 1960 im März die Reifeprüfung ablegte.

1960 begann ich in Berlin an der Freien Universität das Medizinstudium, ging nach dem Physikum (Sommer 1962) für ein Semester an die Medizinische Akademie nach Düsseldorf und studierte dann weiter in Berlin. Im Herbst 1966 bestand ich hier mein Staatsexamen.

Bisher war ich während der Medizinalassistentenzeit auf einer urologischen, chirurgischen, internen und - zur Zeit - geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung tätig.